



**LEVETIRACETAM TEVA®  
(LEWETYRACETAM) W MONOTERAPII  
W LECZENIU NAPADÓW CZĘŚCIOWYCH  
LUB CZĘŚCIOWYCH WTÓRNIE  
UOGÓLNIONYCH U CHORYCH W WIEKU  
OD 16 LAT Z NOWO ROZPOZNANĄ  
PADACZKĄ**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Wersja 1.0





Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

---

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]





## Streszczenie

### CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia nowozdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi, na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva®.

### METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu nowozdiagnozowanej padaczki.



## WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią chorzy w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi. ■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I



## 1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia nowo rozpoznanej padaczki z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi na podstawie światowych i polskich wytycznych oraz rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej, wraz z analizą racjonalizacyjną w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych), związanych z podjęciem decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Levetiracetam Teva®.

## 2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia nowozdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i opis zasad postępowania.



Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu nowozdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi.

### **3. Problem zdrowotny – nowozdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla lewetyracetamu stosowanego w monoterapii, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Levetiracetam Teva®* [25], stanowią osoby, w wieku od 16 lat, z nowo rozpoznaną padaczką, z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi (napady częściowe zgodnie z aktualną klasyfikacją, której terminologia została zastosowana w niniejszym dokumencie, nazywane są napadami ogniskowymi [80]).

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja**

„Padaczka jest przewlekłą chorobą cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych napadów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie” [79]. Utało się określać padaczkę jako występowanie nagłych i przejściowych, ale powtarzających się, zsynchronizowanych salw wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów [74].

Napady są skutkiem ograniczonych w czasie, patologicznie przebiegających procesów elektrycznych zachodzących w mózgu. U każdego człowieka, nawet zdrowego, można sprowokować wystąpienie napadu padaczkowego. Kluczowa jest



jedynie, odpowiednio duża siła bodźca. Jednak napadów prowokowanych nie uznaje się za objaw padaczki. Za podstawowy objaw padaczki uznaje się natomiast napady związane z „samoistnymi, nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytnego bodźca lub też pod wpływem bodźca, który normalnie nie powoduje napadów” [79].

Padaczki klasyfikuje się ze względu na ich początek, stopień zaburzeń w trakcie napadu lub też w zależności od ich przyczyny (jako że u podłoża napadów może leżeć wiele różnorodnych przyczyn, które zostały wymienione i opisane w podrozdziale 3.4).

W pierwszym podziale wyróżnia się napady padaczkowe: uogólnione oraz ogniskowe. Według definicji zaproponowanych przez ILAE (ang. *International League Against Epilepsy*, Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa), napady uogólnione rozpoczynają się w określonym punkcie sieci neuronalnych obejmujących obie półkule mózgu i szybko się w tej sieci rozprzestrzeniają (sieci mogą obejmować korę i struktury podkorowe). Natomiast ogniskowe napady padaczkowe (zwane także częściowymi) rozpoczynają się w sieci neuronalnej obejmującej jedną półkulę (mogą rozpoczynać się też strukturach podkorowych). Istotnym jest, że każdy napad charakteryzuje się stałym początkiem, ale u jednego chorego może występować więcej niż jeden typ napadów ogniskowych. Autorzy najnowszej klasyfikacji zachęcają do stosowania dodatkowych określeń ich cech, które mogą mieć znaczenie diagnostyczne lub wpływać na ocenę przed zabiegiem chirurgicznym [80].

Drugi podział (według stopnia zaburzeń w trakcie napadu) znajduje zastosowanie w opisie napadów ogniskowych (znanych w literaturze również jako napady częściowe). Klasyfikacja ta dzieli zaburzenia na trzy stopnie natężenia. Zgodnie ze wzrastającym stopniem zaburzeń wyróżnia się: napady ogniskowe bez zaburzeń przytomności lub świadomości, napady ogniskowe z zaburzeniami przytomności lub świadomości i napady ogniskowe przechodzące w obustronny napad drgawkowy (toniczny, kloniczny lub toniczno-kloniczny), czyli napady częściowe wtórnie uogólnione [80].



Ze względu na przyczynę wyodrębnić można padaczki uwarunkowane genetycznie, strukturalnie lub metabolicznie oraz padaczki o nieznannej przyczynie. Przy czym z uwagi na fakt, że dziedziczeniu podlega jedynie nadwrażliwość związana z niskim progiem pobudliwości drgawkowej, za padaczkę uwarunkowaną genetycznie uznaje się schorzenie, które jest bezpośrednim wynikiem znanej lub podejrzewanej mutacji genetycznej (lub wielu mutacji) a padaczka jest osiowym objawem choroby. W celu potwierdzenia tego rodzaju diagnozy niezbędnym jest z reguły przeprowadzenie swoistego testu molekularnego. Zaznaczyć należy, że na ekspresję choroby ma wpływ nie tylko rozpoznana jako główny czynnik etiologiczny mutacja, ale również czynniki środowiskowe. Za padaczkę uwarunkowaną strukturalnie lub metabolicznie uznaje się zespół objawów występujący w efekcie określonego (metabolicznego lub strukturalnego) stanu klinicznego, obejmującego m.in. uszkodzenia związane z udarem, urazem lub zakażeniem. U podłoża tego rodzaju padaczki mogą leżeć również choroby genetyczne, które jednak uznano za pośrednio związane z rozwojem padaczki (zaliczane są do tej grupy m.in. stwardnienie guzowate lub nieprawidłowości rozwojowe kory mózgowej o podłożu genetycznym). Według proponowanej terminologii padaczka o nieznannej przyczynie może być konsekwencją nieznannej mutacji genetycznej lub innego nieokreślonego stanu patologicznego [80].

Pełna klasyfikacja wraz ze szczegółowym opisem objawów poszczególnych napadów zostanie przedstawiona w rozdziale 3.6.

### **3.3. Epidemiologia**

Padaczka jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurologicznych. Szacuje się, że tylko na terenie Europy aktualna liczba chorych na padaczkę sięga 6 milionów osób. Dane dotyczące chorobowości na świecie sugerują, że około 50 milionów ludzi cierpi na tę chorobę [58].

Zapadalność na padaczkę w krajach rozwiniętych szacuje się na 50-70 przypadków na 100 000 osób rocznie. Choroba ta dotyczy około 1% populacji [Szczeklik]. Według danych Polskiego Stowarzyszenia Ludzi Cierpiących na Padaczkę, w naszym kraju żyje około 400 000 osób z tym schorzeniem [71].



W Polsce każdego roku przybywa między 20 000 a 28 000 nowych przypadków padaczki [58]. Przyjmuje się, że w przypadku ponad 60% chorych występują napady częściowe lub z ogniskowym początkiem (przy czym występują one częściej w grupie osób starszych – około 70%, co opisano także w tekście poniżej) niż u dzieci – w 40% przypadków) [61].

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyn powstawania padaczki poszukuje się z reguły wśród urazów, chorób mózgu lub wad rozwojowych kory mózgowej. Wyróżniane są przyczyny naczyniowe (jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, niedokrwienie związane z udarem mózgu czy choroby tkanki łącznej przebiegające z zajęciem naczyń mózgowych), urazy mózgu (tj. stłuczenia i wstrząśnienia), zakażenia (wśród nich ropień lub zapalenie opon mózgowych), guzy mózgu (zarówno pierwotne jak i przerzutowe) oraz choroby





demielinizacyjne i metaboliczne. Poza tym przyczyną rozwoju padaczki mogą być wady rozwojowe kory mózgowej, jak również stosowane leki (np. antybiotyki, leki przeciwartmyczne, przeciwpsychotyczne, miorelaksacyjne i inne) [79]. Objawy podobne do padaczki obserwuje się u osób uzależnionych od środków odurzających, szczególnie w okresie odstawienia używki.

Czynniki wpływające na rozwój tej przewlekłej choroby bywają dziedziczne, mogą zaistnieć podczas życia płodowego, w trakcie porodu a także już po urodzeniu dziecka [55]. Również u dorosłego człowieka (w związku z wystąpieniem któregoś z wymienionych powyżej czynników) może dojść do zwiększenia wrażliwości na bodźce, co może skutkować wystąpieniem napadów padaczkowych.

Według informacji Polskiego Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę, wśród czynników prowokujących wystąpienie napadów padaczkowych u osób chorych na padaczkę najczęściej wymienia się: infekcje (największy wpływ na leczenie przeciwdrgawkowe mają choroby przebiegające z wymiotami i biegunką, gdyż prowadzą one do obniżenia stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi), niesystematyczne leczenie, bodźce świetlne (w tym nie tylko stroboskopowe światła dyskotekowe, ale też oglądany z bliska telewizor a nawet refleksy świetlne na tafli wody), pozbawienie snu, hiperwentylacja, stany zdenerwowania (jak również znużenia) oraz alkohol i inne substancje chemiczne (w tym leki) [72].

### **3.5. Patomechanizm**

Patofizjologia napadów padaczkowych charakteryzuje się wieloczynnikowym podłożem, w którym dominującą rolę odgrywają zmiany przewodnictwa neuronalnego i hormonalnego [2]. Mimo wieloczynnikowego charakteru przyczyny, kluczową rolę w powstawaniu napadu padaczkowego przypisuje się ostatecznie nieprawidłowym, nadmiernym i niekontrolowanym pobudzeniom elektrycznym mózgu. Odpowiedzialnym za to jest brak równowagi pomiędzy układami pobudzającymi a hamującymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednym z neuroprzekaźników o działaniu pobudzającym jest kwas glutaminowy. Poza tym podkreślana jest rola dopaminy i noradrenaliny w procesie epileptogenezy [77].



Każdy człowiek ma indywidualny, charakterystyczny próg pobudliwości padaczkowej. W każdym przypadku zdiagnozowanej padaczki stwierdza się zaburzenia homeostazy układów neuronalnych, w którą zaangażowane są złożone układy biologiczne. Między innymi w patogenezie drgawek (i padaczki) kluczową rolę odgrywa układ GABA-ergiczny (tj. układ kwasu  $\gamma$ -masłowego), przez wzgląd na hamujące oddziaływanie na procesy neuronalne. Ważną rolę w procesie powstawania drgawek odgrywają również kanały jonowe, szczególnie wapniowe. Stopień przepuszczalności kanału jest zależny od polaryzacji błony komórkowej. Dlatego też podczas silnych wyładowań (obserwowanych jako drgawki) dochodzi do nagromadzenia znacznych ilości jonów wapniowych. W efekcie może to doprowadzić nawet do uszkodzenia neuronu [77].

Predyspozycje do generowania patologicznych wyładowań neuronalnych mogą zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy zmienionych chorobowo komórek nerwowych. W sytuacji, gdy nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową i dochodzi do natychmiastowej utraty świadomości, której mogą towarzyszyć drgawki, napad uznaje się za pierwotnie uogólniony. Natomiast o napadach częściowych (inaczej ogniskowych) mówi się kiedy źródłem patologicznych wyładowań jest grupa komórek nerwowych stanowiąca tzw. ognisko padaczkowe [79]. Jeżeli wyładowania, pierwotnie ograniczone do ogniska padaczkowego, obejmą całą korę mózgową powodując utratę świadomości i uogólnione drgawki, taki napad będzie nazywał się napadem ogniskowym przechodzącym w obustronny napad drgawkowy, innymi słowy napad częściowy wtórnie uogólniony [51, 79, 80].

### 3.6. Objawy

Objawem padaczki są powtarzające się napady o charakterze ruchowym lub psychicznym. Podczas napadów mogą wystąpić zaburzenia ruchowe (drgawki), zaburzenia psychiczne (w tym zaburzenia świadomości, zachowania i emocji) oraz zaburzenia wegetatywne (jak: bladość, sinica lub zaczerwienienie skóry, ślinotok, mimowolne oddanie moczu lub kału) [55, 79].



Napady uogólnione są kojarzone z utratą przytomności, która może być jedynym lub przynajmniej dominującym objawem napadu. Utracie przytomności mogą też towarzyszyć drgawki uogólnione (najczęściej toniczno-kloniczne lub miokloniczne), rozumiane jako nagłe, przemijające i patologiczne zjawiska natury ruchowej.

W zależności od umiejscowienia ogniska padaczkowego napady ogniskowe mogą dawać różnorodne objawy. W przypadku gdy ognisko znajduje się poza korą ruchową, napad może przebiegać bez drgawek.

Za najbardziej niebezpieczną formę napadu uznawany jest stan padaczkowy (łac. *status epilepticus*). Trwa on z reguły znacznie dłużej niż typowy napad padaczkowy i zawsze wiąże się z utratą przytomności przez chorego. Długość pojedynczego napadu uznawanego za stan padaczkowy może osiągać nawet 30 minut. Diagnoza stanu padaczkowego obejmuje również kilka, następujących po sobie napadów pomiędzy którymi chory nie odzyskuje przytomności, których łączna długość przekracza 30 minut.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo opis objawów charakterystycznych dla poszczególnych typów padaczki.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE wraz z opisem objawów napadu**

Typ	Rodzaj	Skrócony opis
<b>ze względu na początek napadów</b>		
<b>Napady uogólnione</b>		
<b>Napady toniczno-kloniczne</b>	nie dotyczy	Ciało chorego sztywnieje i z reguły upada na ziemię (faza toniczna), następnie kończyny ulegają silnym, symetrycznym skurczom. Często występuje ślinotok (podbarwiony krwią jeśli doszło do przygryzienia języka), sinienie lub zaczerwienienie twarzy, czasem mimowolne oddanie kału lub moczu. Napad ustępuje po kilku minutach, a chory jest po nim zdezorientowany i ospały.
	typowe nietypowe	
<b>Napady nieświadomości</b>	ze szczególnymi cechami: -miokloniczne napady nieświadomości -mioklonie powiek	Chory traci świadomość, jednak rzadko upada. Z reguły chory wpatruje się w dal (w tzw. martwy punkt), mogą też nastąpić drgania powiek i zwrócenie się galek ocznych ku górze. Mogą występować bardzo często w ciągu dnia, a w związku z tym że najczęściej dotyczą dzieci – bardzo utrudniają naukę.
	miokloniczne miokloniczne atoniczne miokloniczne toniczne	
<b>Napady miokloniczne</b>		Bardzo krótkotrwałe, mimowolne, gwałtowne skurcze mięśni. Występują najczęściej tuż po obudzeniu lub przed zapadnięciem w sen.
<b>Kloniczne</b>		Występują silne, symetryczne skurcze mięśni kończyn. Napad może trwać kilka minut.
<b>Toniczne</b>	nie dotyczy	Występuje nagłe zeszywnienie mięśni. Napady powtarzają się często w fazie snu. Napad trwa z reguły kilka sekund. Może mu towarzyszyć bezdech.
<b>Atoniczne</b>		Występuje nagłe zwiótnienie mięśni prowadzące do upadku. Chory z reguły szybko wraca do formy.
<b>Napady ogniskowe (podział ze względu na nasilenie zaburzeń)</b>		



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

Typ	Rodzaj	Skrócony opis
<b>ze względu na początek napadów</b>		
Bez zaburzenia przytomności lub świadomości	-z zauważalnymi objawami ruchowymi lub wegetatywnymi z doznaniem subiektywnymi (czuciowe, wzrokowe, somatosensoryczne, słuchowe węchowe, smakowe, z zawrotami głowy)	W poprzedniej klasyfikacji określone jako napady częściowe proste i złożone. Odczuwane objawy i zachowania wynikają z funkcji obszaru gdzie umiejscowione jest ognisko padaczkowe. Obszerwane są: ruchy mimowolne, zesztynienie kończyn, czucie przykrego zapachu lub smaku, zaburzenia żołądkowe. Chory jest w pełni przytomny, a napad trwa nie dłużej niż minutę.
Z zaburzeniem przytomności lub świadomości	nie dotyczy	Chory często wygląda na zdeorientowanego i oszołomionego. Może zachowywać się „dziwnie” (gnie ubranie, wydaje niezwykle dziwki). Napad trwa do 2 minut, ale chory przez kolejne kilka minut (lub godzin) może być ospały i zdeorientowany.
Przechodzące w obustronny napad drgawkowy (toniczny, kloniczny lub toniczno-kloniczny)	nie dotyczy	W poprzedniej klasyfikacji nazywane napadami częściowymi wtórnice uogólnionym, co oznacza że napad jest generowany w jednej części mózgu i rozprzestrzenia się na cały mózg.
<b>Napady o nieznanym początku</b>		
Napady zgięciowe	nie dotyczy	Najczęstsze w okresie niemowlęcym (ale mogą występować też w późniejszych etapach życia). Polegają na miarowym, nagłym podkurczaniu nóg ze zgięciem rąk i przyginaniem głowy do tułowia. Dotychczasowa wiedza nie pozwala zaklasyfikować ich do żadnej z dwóch powyższych grup.
<b>ze względu na przyczyny</b>		
Padaczka uwarunkowana genetycznie	nie dotyczy	Jest efektem znanej lub podejrzewanej mutacji genetycznej (lub wielu mutacji), a padaczka jest osiowym objawem choroby.
Padaczka uwarunkowana strukturalnie lub metabolicznie	nie dotyczy	Zespół objawów występujący w efekcie określonego (metabolicznego lub strukturalnego) stanu klinicznego. U podłoża leżą urazy i choroby genetyczne uznane za pośrednio związane z rozwojem padaczki
Padaczka o nieznanym przyczynie	nie dotyczy	Może być efektem nieznannej mutacji lub innego nieokreślonego stanu patologicznego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [51, 79, 80]



### 3.7. Rozpoznanie

Niezwykle istotna klinicznie jest informacja czy drgawki od początku napadu miały charakter uogólniony (co sugerowałoby napad uogólniony) czy też obejmowały określoną okolicę ciała (wskazując raczej na napad ogniskowy) [79]. Tylko chory (o ile napady przebiegają bez utraty świadomości) lub świadkowie napadu (członkowie rodziny lub osoby postronne) są w stanie udzielić lekarzowi takich informacji. Dlatego właśnie podstawą prawidłowej diagnozy padaczki jest pogłębiony wywiad obejmujący poza charakterystyką zaobserwowanego napadu także informacje dotyczące okresu okołoporodowego, rozwoju na poszczególnych etapach życia czy przebytych przez chorego urazów.

Informacje zebrane w wywiadzie powinny w dużym stopniu odpowiadać na pytania dotyczące: bodźca który wywołał napad (w tym wszelkie okoliczności towarzyszące napadom jak zmiana diety, trybu życia, stres, miesiączka, dźwięki, migające światło), zachowania chorego tuż przed i po napadzie (w tym wszelkie tzw. stany przepowiadające inaczej nazywane aurą), stopnia zachowania świadomości przez chorego w trakcie napadu (czy chory reagował na zadawane pytania, wypełniał polecenia) oraz długości trwania napadu. Zebranie jak najbardziej szczegółowych informacji pozwala na określenie typu napadów oraz ustalenie trybu postępowania a nawet rokowania w konkretnym przypadku. Ważne dla klinicysty będą także dane odnośnie: częstości napadów, czasu ich trwania, wieku w którym wystąpiły pierwsze napady, jak również występowania drgawek gorączkowych, schorzeń układu nerwowego lub urazów głowy.

Dodatkowo przeprowadzane są takie badania diagnostyczne jak: EEG (ang. *electroencephalography*, elektroencefalografia), MRI (ang. *magnetic resonance imaging*, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) lub CT (ang. *computer tomography* – tomografia komputerowa), które mają pomóc w postawieniu ostatecznego rozpoznania. Jednak same wyniki tych badań ani nie wykluczają padaczki, ani jej jednoznacznie nie potwierdzają [59]. Czasem zdarza się bowiem że u chorego napady występują pomimo prawidłowego wyniku badań MRI czy EEG i



odwrotnie, u około 3-7% osób zdrowych obserwuje się napadowe nieprawidłowości w zapisie EEG [79]. Są one częstsze u osób ze stwierdzonym deficytem funkcji poznawczych, chorobami psychicznymi oraz u chorych z organicznymi uszkodzeniami mózgu lub po zabiegach neurochirurgicznych [74].

Za najważniejsze wśród badań pomocniczych uznaje się badanie wykonywane przy pomocy elektroencefalografu, które służy określeniu spontanicznej, bioelektrycznej czynności mózgu. Służy ono między innymi do ustalenia rozpoznania (sklasyfikowania typu napadów padaczkowych) i śledzenia wyników leczenia. Poza tym jego wyniki wykorzystywane są do określenia rokowania w konkretnym przypadku. Badanie wykonuje się w fazie czuwania lub snu spontanicznego (w zależności od wskazania i zaleceń lekarza). W celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego stosuje się także często takie metody aktywacji mózgu jak hiperwentylacja (30-40 głębokich oddechów na minutę), próby otwierania i zamykania oczu oraz fotostymulację (działanie błysków światła o różnej częstotliwości w czasie gdy badany ma zamknięte oczy) [Szczeklik]. W latach siedemdziesiątych została sformułowana teoria, że ognisko padaczkowe składa się z trzech obszarów: obszaru uszkodzenia (fale wolne), obszaru podrażnienia (sporadyczne fale ostre i iglice) i właściwego obszaru ogniskowego (wyładowania toniczne iglic o częstotliwości dochodzącej do 100Hz). Tego rodzaju zmiany w zapisie EEG mogą zostać stwierdzone i są z reguły podstawą do dalszej diagnostyki różnicującej [78].

Wykonuje się także tomografię komputerową, MRI oraz badania czynnościowe. Dzięki tomografii komputerowej wykrywa się przyczyny napadów wymagające szybkiej interwencji (są to z reguły krwiaki pourazowe i guzy mózgu). Wykonuje się je zwykle u osób z ostrymi napadami padaczkowymi oraz w przypadku przeciwwskazań do badania MRI (jak choćby brak współpracy chorego czy obecności elementów metalowych w ciele badanego). Badanie MRI z kolei umożliwia próbę określenia etiologii padaczki, szczególnie jeżeli ma ona charakter strukturalny. Standardowy protokół badania umożliwia wykrycie zmian ogniskowych takich jak nowotwory, malformacje naczyniowe lub dysplazja korowa. Jest to o tyle istotne, że zmiany te są



zwykle niewykrywalne w tomografii komputerowej. Najczęściej badanie to wykonuje się w przypadku stwierdzenia padaczki odpornej na leczenie w celu rozważenia leczenia operacyjnego. Badania czynnościowe wykonuje się natomiast w przypadku podejrzenia padaczki o podłożu metabolicznym (badanie daje obraz zmienionego przepływu krwi lub zmian w metabolizmie danego obszaru) [74, 79].

Wykonywane są również badania laboratoryjne, które mają służyć wykryciu zaburzeń elektrolitowych, glikemicznych, zaburzeń w pracy nerek lub wątroby jak również określeniu stężenia przyjmowanych leków w celu kontroli objawów padaczki. Wykorzystuje się je także w diagnostyce zatruc (mogących wywoływać drgawki) i innych możliwych powodów występowania napadów.

### **3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze**

Ryzyko powtórzenia się epizodu padaczkowego po pierwszym w życiu napadzie wynosi około 50%, co oznacza że u około połowy osób, które doświadczyły napadu nie rozwinie się choroba przewlekła jaką jest padaczka [54]. Natomiast u jednej na cztery osoby, u których wystąpił jednorazowy napad napady ustępują całkowicie po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego [79].

Różne etiologie padaczki wiążą się ściśle z typami napadów oraz z długoterminowym rokowaniem. Wyszczególniono 4 główne kategorie rokownicze. Pierwsza z nich to padaczka łagodna (która zgodnie z zaleceniami ILAE powinna być nazywana samoistnie ustępującą), w której remisja następuje samoistnie po kilku latach choroby, a leczenie jest często niekonieczne. Drugą grupę tworzą padaczki farmakowrażliwe (wymieniane są tu napady nieświadomości, padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi po przebudzeniu), których kilkuletnia terapia umożliwia całkowitą kontrolę a nawet remisję napadów padaczkowych. Trzecia grupa to padaczki farmakozależne (jak na przykład młodzieńcza padaczka miokloniczna), w której prawidłowo dobrana terapia pozwala na kontrolę napadów, ale spontaniczna remisja jest praktycznie niemożliwa. Natomiast do czwartej grupy rokowniczej należą padaczki lekooporne. Rozpoznaje się je, gdy u chorego pomimo regularnie przyjmowanej monoterapii dwoma kolejnymi, poprawnie dobranymi lekami





nie pozwala się na osiągnięcie całkowitej kontroli napadów. Ostatnia kategoria obejmuje około 30% chorych i charakteryzuje się najgorszym rokowaniem. Przyjmuje się, że jeżeli nie osiągnięto pełnej kontroli napadów w okresie dłuższym niż rok od rozpoznania należy chorego skierować do specjalistycznego ośrodka zajmującego się diagnostyką, szczególnie diagnostyką przedoperacyjną [74].

Bez względu na kategorię rokowniczą, umieralność w populacji osób ze zdiagnozowaną padaczką jest 2 a nawet 4-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Najczęściej przytaczane przyczyny zgonu to: napad padaczkowy (zwłaszcza stan padaczkowy), wypadek lub obrażenia związane z napadem, jak również samobójstwo [79].

Szeroko opisywaną w kontekście rokowania jest także kategoria określana jako SUDEP (ang. *sudden unexpected death in epilepsy* – nagły, nieoczekiwany zgon chorego z rozpoznaną padaczką), w żaden sposób nie związana z urazem lub utonięciem (konsekwencja braku adekwatnej asysty podczas napadu w wodzie). Zgony z tej kategorii dotyczą z reguły osób, u których możliwe są do stwierdzenia cechy przebytego napadu padaczkowego (choć znane są także przypadki bez tego rodzaju potwierdzenia), z wykluczeniem stanu padaczkowego, bez innej rozpoznanej choroby czy też zaburzeń (strukturalnych lub toksykologicznych). Zwykle zgon następuje podczas snu, a wiązany jest z ponapadowym zatrzymaniem oddechu. Świadomość istnienia takiego zjawiska w znacznym stopniu wpływa na jakość życia (strach) chorego, ale zwraca też uwagę na konieczność monitorowania funkcji życiowych, głównie oddechu, u chorego po napadzie [58].

### 3.9. Leczenie

Naczelną regułą terapii przeciwpadaczkowej jest indywidualizacja procesu leczenia (zarówno na etapie diagnostyki, wpływającej na dobór odpowiedniego leku, jak i jego dawki). Ogólną zasadą jest by rozpoczynać terapię po wystąpieniu dwóch spontanicznych napadów padaczkowych (rozpoczęcie farmakoterapii po wystąpieniu jednego napadu uwarunkowane jest specyficznymi, opisanymi poniżej przesłankami). Z reguły proces diagnostyczny rozpoczyna się wcześniej, już po



pierwszym w życiu napadzie padaczkowym, w celu dokładnego określenia typu napadu i dobrania odpowiedniego leku, którego zastosowanie będzie konieczne jeśli dojdzie do powtórnego epizodu epileptycznego. Leczenie nowozdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się od monoterapii (podawanie jednego leku we wzrastającej dawce, osiągającej optimum po kilku dniach lub tygodniach stosowania, w zależności od właściwości farmakokinetycznych i profilu bezpieczeństwa substancji [74].

W przypadku niewystarczającej kontroli napadów lub pogorszenia stanu chorego, (czyli ogólnie: nieskuteczności leczenia) weryfikuje się prawidłowość rozpoznania oraz przestrzeganie zaleceń przez chorego (m.in. oznaczając stężenie leku we krwi). Po wdrożeniu czynności sprawdzających tryb życia chorego i wykluczeniu drgawkorodnego wpływu leków przyjmowanych przez chorego rozpoczyna się monoterapię drugim lekiem. Zmiana leku musi być przeprowadzana bardzo ostrożnie, poprzez stopniowe zwiększanie dawki leku nowego do dawki terapeutycznej i dopiero wtedy, także stopniowe wycofywanie leku dotychczas stosowanego (pierwszego). W razie nieskuteczności monoterapii dwoma prawidłowo dobranymi lekami stosuje się terapię dwoma lekami równocześnie. Część chorych wymaga otrzymania politerapii, tj. zastosowania więcej niż 1 leku, najlepiej dwóch rzadziej trzech. Jednak z politerapią wiąże się zwykle zwiększenie ryzyka wystąpienia interakcji lub działań niepożądanych [74].

Stosowane obecnie leki przeciwpadaczkowe możemy podzielić na klasyczne, tj.: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, benzodiazepiny, etosuksymid oraz nowe, do których należą: gabapentyna, okskarbazepina, lamotrygina, tiagabina, wigabatryna, topiramata i lewetyracetam. Ich mechanizm działania obejmuje:

- blokowanie kanałów sodowych (np. karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, okskarbazepina);
- wpływ na aktywność układu GABA-ergicznego, poprzez: hamowanie kwasu gamma aminomasłowego (GABA), w konsekwencji działania na dalszą syntezę lub metabolizm GABA (np. kwas walproinowy); lub też zwiększenie



hamowania przekąźnictwa w błonach komórek nerwowych za pośrednictwem GABA-zależnego efektu presynaptycznego (np. sól sodowa kwasu walproinowego, benzodiazepiny) [12, 18, 32, 33]; aktywację kanału chlorkowego kompleksu receptora GABA (np. fenobarbital) [27] albo również poprzez jego nasilenie (np. wigabatryna, tiagabina);

- działanie na receptory glutaminianowe (np. topiramata);
- hamowanie kanałów wapniowych (np. etosuksymid);
- nieznanne, prawdopodobnie związane z hamowaniem kanałów wapniowych (np. lewetiracetam) [77].

Według raportu Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczącego standardów diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce, sukces terapii uwarunkowany jest właściwym rozpoznaniem, właściwym wyborem rodzaju i dawki leku. Podkreśla się również, że w dążeniu do uzyskania powodzenia w leczeniu nie należy brać pod uwagę kosztów leków, jako że koszty bezpośrednie są znacznie niższe niż koszty pośrednie [61].

### 3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

---

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego




Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego






[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]





Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 4. Interwencja – lewetyracetam

Produkt leczniczy Levetiracetam Teva® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26 sierpnia 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Teva Pharma B.V. Levetiracetam Teva® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lewetyracetam należy do grupy farmakoterapeutycznej: ośrodkowy układ nerwowy; leki przeciwdrgawkowe; inne; kod ATC: N 03 AX 14 [25].

### 4.1. Działanie leku

Działanie lewetyracetamu nadal nie jest w pełni znane, jednak jest najprawdopodobniej różne niż działanie dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie  $Ca^{2+}$  w neuronach, częściowo hamując prądy  $Ca^{2+}$  typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów  $Ca^{2+}$  zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów 11 bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Warto podkreślić, iż przyjmowanie lewetyracetamu (w oparciu o dane z badań klinicznych) nie wpływa na stężenie w surowicy równocześnie stosowanych, innych leków przeciwpadaczkowych (jak fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu), oraz że wymienione leki nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu. Istotnym również z punktu widzenia grupy kobiet w wieku rozrodczym jest fakt, iż lewetyracetam nie wpływa na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (fakt ten został potwierdzony w badaniach klinicznych, w których stosowano lewetyracetam w dawce 1000 mg, a stężenia etynyloestradiolu i lewonorgestrelu pozostawały niezmienione w surowicy przyjmujących je kobiet). Dodatkowo zauważono brak wpływu doustnej antykoncepcji hormonalnej na farmakokinetykę lewetyracetamu [25].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt Levetiracetam Teva® jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Produkt Levetiracetam Teva® jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką.
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną [25].

## 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

W przypadku monoterapii dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat zalecana dawka wstępna wynosi 250 mg dwa razy na dobę i po dwóch tygodniach stosowania powinna być zwiększona do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można dalej zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę [25].

#### 4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Levetiracetam Teva®, a także działania o nieznanym częstości występowania [25].

**Tabela 5.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Levetiracetam Teva®**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Często
	Leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego)	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna/zmiany nastroju, wrogość/agresywność, bezsenność, nerwowość/drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia	Często
	Dziwne zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychiatryczne, samobójstwo, próby samobójcze i myśli samobójcze	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zwiększenie masy ciała	Często
	Utrata masy ciała	Nieznana
Zaburzenia układu	Senność	Bardzo często



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

	Działania niepożądane	Częstość występowania
nerwowego	Niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, bóle głowy, hiperkineza, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci	Często
	Parestezja, choreoateteza, dyskineza	Nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nasilenie kaszlu	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty	Często
	Zapalenie trzustki	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, wyprysk, świąd	Często
	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i lysienie	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia/zmęczenie	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przypadkowe urazy	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Levetiracetam Teva®* [25]

## 4.5. Zarejestrowane przeciwwskazania

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam Teva®* [25] zaprezentowano następujące przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 4.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze



Dane z okresu przed wprowadzeniem do obrotu, pochodzące z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych wskazują, że lewetyracetam nie wywiera wpływu na stężenie w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz, że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu [25].

Tak jak u dorosłych, u pacjentów pediatrycznych przyjmujących lewetyracetam w dawce do 60 mg/kg mc./dobę nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na istnienie klinicznie znaczących interakcji z innymi produktami leczniczymi [25].

Ocena retrospektywna interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży (od 4 do 17 lat) z padaczką potwierdziła, że terapia wspomagająca lewetyracetamem podawanym doustnie nie miała wpływu na stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu. Jednak dane wskazywały na zwiększenie klirensu lewetyracetamu o 20% u dzieci przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane [25].

#### Probenecyd

Wykazano, że probenecyd, lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, (podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę), zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Mimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalone na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Wpływ lewetyracetamu na probenecyd nie był badany. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze wydzielane aktywnie, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat [25].

#### Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne



Lewetyracetam w dawce dobowej 1 000 mg nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu); parametry układu endokrynowego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmienione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2 000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmieniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu [25].

#### Leki zubożniające

Brak danych dotyczących wpływu leków zubożniających na wchłanianie lewetyracetamu [25].

#### Pokarm i alkohol

Pokarm nie zmieniał stopnia wchłaniania lewetyracetamu, ale szybkość wchłaniania była nieznacznie zmniejszona. Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem [25].

### **4.7. Preparaty refundowane w Polsce**

Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012* [64] na terenie Polski refundowane są następujące produkty zawierające lewetyracetam:

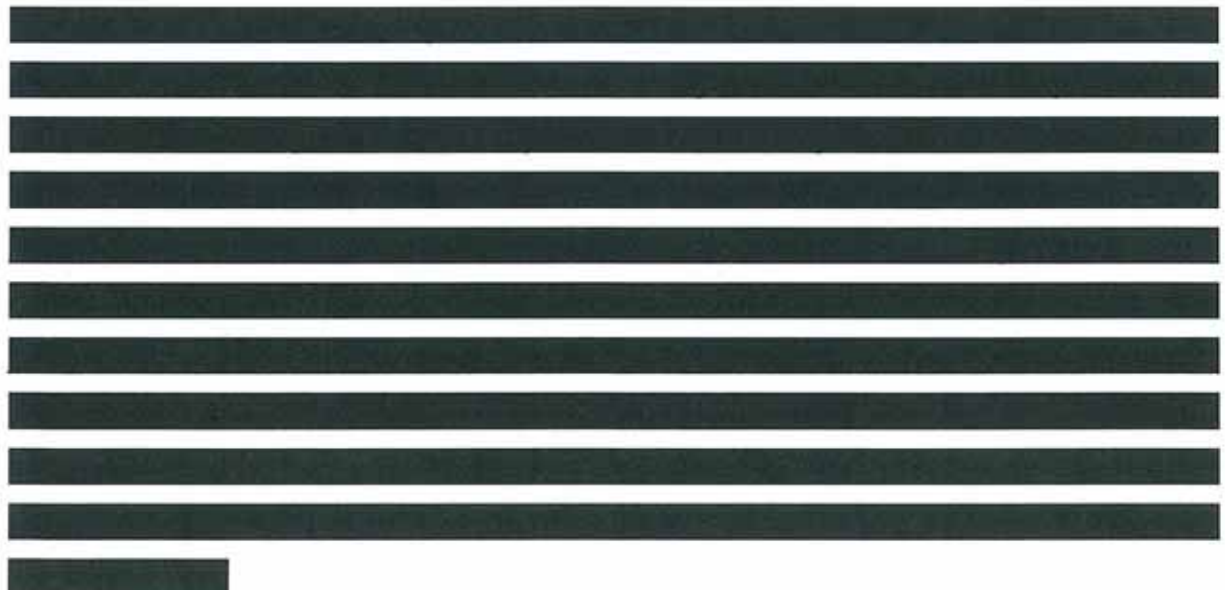
- Cezarius® (podmiot odpowiedzialny: Hasco-Lek) dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, a także w postaci roztworu doustnego w dawce 100 mg/1 ml [10, 11];
- Keppra® (podmiot odpowiedzialny: UCB) dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, a także postaci roztworu doustnego w dawce 100 mg/1 ml i w postaci iniekcji w dawce 100 mg/1 ml [23];



- Levetiracetam Actavis<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Actavis) dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg [24];
- Levetiracetam Teva<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharma B.V.) dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg [25];
- Trund<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Glenmark) dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, a także postaci roztworu doustnego w dawce 100 mg/1 ml [45, 46];
- Vetira<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Adamed) dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, a także postaci roztworu doustnego w dawce 100 mg/1 ml [48, 49].

Wszystkie powyżej wymienione produkty lecznicze są zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* finansowane we wskazaniu: Padaczka oporna na leczenie [64].

## 5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów





[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnje uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **6.1. Sposób finansowania produktu leczniczego Levetiracetam Teva®**

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że lewetyracetam znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.* Levetiracetam Teva® jest finansowany u chorych na padaczkę oporną na leczenie (zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją dotyczy napadów mioklonicznych w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12. roku życia). Nie jest natomiast finansowany w leczeniu osób, w wieku od 16 lat, z nowo rozpoznaną padaczką, z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

---

Levetiracetam Teva® jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach: 250, 500, 750 i 1000 mg. Opakowania mogą zawierać od 50 do 100 tabletek. W poniższej tabeli (Tabela 11) przedstawiono postacie Levetiracetam Teva® znajdujące się na *Wykazie leków refundowanych* wraz informacją o grupie limitowej, urzędowej cenie zbytu, cenie detalicznej, wartości limitu finansowania i poziomie odpłatności.

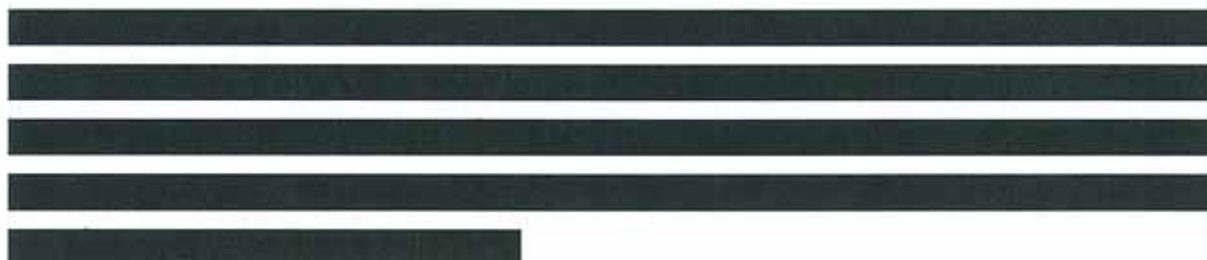


Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

**Tabela 11.**  
**Ceny refundowanych preparatów Levetiracetam Teva® (lewetyracetam)**

Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Levetiracetam Teva® tabl.; 250 mg	50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	55,24	69,52	69,52	ryczałt
	100 tabl.		116,47	139,03	139,03	ryczałt
Levetiracetam Teva® tabl.; 500 mg	50 tabl.		116,47	139,03	139,03	ryczałt
	100 tabl.		242,67	278,08	278,08	ryczałt
Levetiracetam Teva® tabl.; 750 mg	50 tabl.		179,07	208,54	208,54	ryczałt
	100 tabl.		369,84	417,1	417,1	ryczałt
Levetiracetam Teva® tabl.; 1000 mg	50 tabl.		242,67	278,08	278,08	ryczałt
	100 tabl.		497,03	556,15	556,15	ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [64]





[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

## 6.2. Sposób finansowania komparatorów

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – analiza problemu decyzyjnego

---

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]